

# Alles neu.

## Immer neue MS-Medikamente, die auf den Markt kommen sollen. Wo geht die Reise hin?

Welche Medikamente werden gegenwärtig untersucht, wie ist ihr Wirkmechanismus – bekannt oder vermutet – und welche Konsequenzen leiten sich daraus für Betroffene ab, falls sie tatsächlich auf den Markt kommen? Zugunsten einer möglichst differenzierten Betrachtung sind hier nur fünf Präparate ausgewählt, entweder weil sie neue Therapieprinzipien beinhalten, oder weil sie besonders stark vermarktet werden, kurz, weil man sich besser mit ihnen auseinander setzen sollte, wenn man nicht komplett den Überblick verlieren will. Leider stellt man fest, dass die Studienergebnisse umso schwammiger berichtet werden, je offensiver ein Medikament vermarktet wird. Im schlimmsten Fall wurde komplett auf das Nennen konkreter Zahlen verzichtet. Und leider sind weiterhin keinerlei Studien in Aussicht, die Direktvergleiche zwischen den Immuntherapien anstellen, Therapiesequenzen untersuchen oder die Frage nach einer Begrenzung der Therapiedauer stellen würden, geschweige denn zu prognostischen Faktoren und zur geeigneten Auswahl von Patientengruppen mit zu erwartendem Nutzen führen könnten.

### **Ocrelizumab**

Das Pharmaunternehmen F.Hoffmann- La Roche AG steigt 2015 mit seinem Newcomer „Ocrelizumab“ in den Markt der Multiple-Sklerose-Medikamente ein, und hier gilt: „Publicity statt Information“. Das Medikament wird in mehreren Studien untersucht: zwei Studien bei schubförmiger Multiple Sklerose im Vergleich zu Interferon, eine Studie bei primär progredienter Multiple Sklerose im Vergleich zu Placebo.

Ocrelizumab ist eine chemische Veränderung des monoklonalen Antikörpers Rituximab, der für Lymphome und Leukämien zugelassen ist und bei Multiple Sklerose nur im „off label use“ angewandt wird. Der Wirkmechanismus besteht in einer starken Immunsuppression durch Absterben von B-Lymphozyten, einem noch neuen Prinzip bei Multiple Sklerose. Roche hatte schon zum Welt-Multiple-Sklerose-Tag 2015 eine aufwendige Veranstaltung für die eigenen Mitarbeiter organisiert. Dann erfolgte auf demECTRIMS-Kongress (ECTRIMS steht für European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) Anfang Oktober die Bekanntgabe, dass Ocrelizumab „signifikante“ Wirkungen in allen Studien gezeigt hätte. Von Neurologen wurde diese Bekanntgabe als „Highlight“ bezeichnet, aber leider ohne konkrete Daten zu erwähnen. Dafür hat der Hersteller angekündigt, Anfang 2016 die Unterlagen bei den Arzneimittelbehörden der USA und in Europa mit dem Ziel der Zulassung zur Prüfung einzureichen.

Man muss sich schon genau mit der Methodik klinischer Studien auskennen, damit einem weitere Merkwürdigkeiten auffallen. Die drei erwähnten Studien sind offiziell noch gar nicht beendet. Sie werden in der Studiendatenbank alle als „Active. Not recruiting“ geführt, was bedeutet, dass keine neuen Patienten mehr eingeschlossen werden, aber die Beobachtungszeit der behandelten Patienten noch läuft. Im Fall dieser Studien liegt das voraussichtliche Ende, von heute an gesehen, immer noch in weiter Zukunft, und zwar in 2017 für die Studie zur primär progredienten Multiple Sklerose, und in 2019 bzw. 2020 für die beiden Studien zur schubförmigen Multiple Sklerose.

Studiencharakteristika, wie etwa die Dauer der Nachbeobachtung, werden immer vorab im Studienprotokoll festgelegt und das vermutliche Ende wird dementsprechend geschätzt. Gewöhnlich dauert eine Studie eher länger als geplant, nicht kürzer. So schlecht sind solche aufwändigen Studien nicht kalkuliert, dass es mal eben zwei, vier oder fünf Jahre schneller geht. Vorzeitig auswerten und die Nachbeobachtungszeit nachträglich kürzen darf man normalerweise nicht. Wie kann es also sein, dass im nächsten Jahr schon die Zulassung beantragt werden soll?

Im Moment kann man leider nicht mehr zu Ocrelizumab sagen, als dass es sicher „irgendwie“ auf den Markt kommt, denn der Hersteller meint es offensichtlich ernst. Zu Wirkung, Risiken und Nutzen gibt es leider noch keine veröffentlichten Zahlen.

### ***Daclizumab HYP***

Daclizumab HYP ist ebenfalls ein immunsuppressiv wirkender monoklonaler Antikörper, der auf T-Zellen an die CD25-Untereinheit des Interleukin-2-Rezeptors bindet. Daclizumab wurde früher zur Verhinderung der Organabstoßung nach Nierentransplantationen verwendet und 2009 aus kommerziellen Gründen vom Markt genommen, was bedeutet, dass der Hersteller sich ausgerechnet hat, mit Nierentransplantationen zu wenig zu verdienen, und es stattdessen mit einer lukrativeren Erkrankung versuchen möchte. In der leichten chemischen Abwandlung als Daclizumab HYP soll es jetzt als MS-Medikament zugelassen werden.

Es wurden zwei Studien durchgeführt, die erste gegen Placebo. Sie lief nur über ein Jahr und hatte für 16% der mit Daclizumab Behandelten einen Vorteil in Bezug auf Schubfreiheit (Schubfreiheit mit Placebo 64%, Schubfreiheit mit Daclizumab 80%). Die zweite Studie lief über drei Jahre und testete Daclizumab im Vergleich zu einem Interferon. Hier lag der Vorteil im Vergleich zum Interferon ebenfalls bei 16% der Daclizumab-Studienpatienten (Schubfreiheit mit Interferon 51%, Schubfreiheit mit Daclizumab 67%). Es ergab sich in beiden Studien kein Vorteil in Bezug auf das Fortschreiten einer Behinderung. Was mit diesen Studien wieder bestätigt wurde, ist der fehlende Zusammenhang zwischen einer Schubreduktion und einer Verminderung der Behinderungsprogression. Dafür kennt man sowohl aus der Anwendung in der Transplantationsmedizin als auch aus den Studien mit MS-Patienten einige schwerwiegende Nebenwirkungen von Daclizumab: Infektionen, Hautreaktionen, Leberschäden, Melanome, auch einzelne Todesfälle. Aussagen zur Nebenwirkungswahrscheinlichkeit sind zudem nach so kurzen Studienlaufzeiten mit großer Unsicherheit behaftet. Zum jetzigen Zeitpunkt ist völlig unklar, ob der Vorteil in Bezug auf die Schubratenreduktion die Risiken überwiegt, und welche Patienten überhaupt mit diesem Präparat behandelt werden sollten, das keine nachgewiesene Wirkung auf die Behinderungsprogression hat.

### ***Minocyclin***

Minocyclin stellt in dieser Reihe von Medikamenten eine Besonderheit dar. Es ist die einzige Substanz, die nicht von einem pharmazeutischen Hersteller aus kommerziellen Gründen für MS entwickelt, sondern von einer akademischen Arbeitsgruppe in Kanada untersucht wird. Das erklärt sich dadurch, dass Minocyclin eigentlich ein Antibiotikum aus der Gruppe der Tetracycline ist, das neben der antibakteriellen Wirkung auch noch immunmodulatorische Eigenschaften hat. Es ist schon seit Jahrzehnten als Generikum ohne Patentschutz auf dem Markt und wird unter anderem in der Langzeitbehandlung von Akne eingesetzt. Sprich, es ist damit kein Geld mehr zu machen.

Die Besonderheit liegt aber gar nicht so sehr darin, dass es etwa das einzige preiswerte Medikament weit und breit wäre, das einen Nutzen bei MS haben könnte, sondern dass sich tatsächlich eine Gruppe von hartnäckigen Neurologen gefunden hat, die diesem Nutzen in Eigeninitiative, allein der Wissenschaft und der Vorteile für Patienten wegen, nachgeht.

Es gibt zu Minocyclin und Doxycyclin, einem weiteren Tetracyclin-Antibiotikum, ein paar kleinere Studien, die es als so genanntes „Add-on“, als zusätzliches Medikament zu einer Basistherapie, getestet haben, und die jeweils einen Vorteil für die kombinierte Therapie mit Minocyclin bzw. Doxycyclin in Bezug auf die Schubrate fanden. Ganz aktuell wurden auf demECTRIMS-Kongress im Oktober 2015 erste Ergebnisse der neuesten Studie berichtet: eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem klinisch isolierten Syndrom (CIS) gemäß McDonald-Kriterien von 2005, das heißt, sie hatten nur einen Schub und erfüllten (noch) nicht die MRT-Kriterien für MS. Die Studienbehandlung lief über zwei Jahre, und gemessen wurde die Anzahl der Patienten, die innerhalb dieser Zeit in eine „McDonald-MS“ übergingen. Unter Placebo waren dies 61,4%, mit Minocyclin 34,0%, also ergab sich ein Vorteil für Minocyclin für 27,4% der mit Minocyclin Behandelten.

Das klingt eigentlich sehr gut, dennoch sollte man berücksichtigen, dass der Übergang in die McDonald-MS ja nur das Hinzukommen neuer Herde in der MRT bedeutet, die für sich alleine keine prognostische Relevanz haben. Wirklich wissenschaftlich wäre, wie viele Schübe verhindert wurden. Ob das überhaupt langfristigen Einfluss auf die Behinderungsprogression hat, liegt nach wie vor im Dunkeln. Die Veröffentlichung der Studie in einer wissenschaftlichen Fachzeitschrift, die Interpretation der Arbeitsgruppe und das geplante weitere Vorgehen muss man abwarten, bevor man mehr dazu sagen kann. Zu oft wurde schon ein gut verträgliches und wirksames Basistherapeutikum in Aussicht gestellt. Dieses kam dann entweder doch nicht auf den Markt oder war gar nicht so wirksam bzw. sehr viel schlechter verträglich oder zeigte gar unerwartete schwere Risiken, man denke hier an Tecfidera und die PML (Progressive multifokale Leukenzephalopathie). Zumal man immer noch das Problem lösen muss, dass kein pharmazeutischer Hersteller für ein Präparat dieser Preiskategorie die Zulassungsprozedur bei den Behörden freiwillig auf sich nehmen wird.

Die Minocyclin-Arbeitsgruppe untersucht das Präparat unter der Vorstellung, dass es die immunmodulatorische Wirkung sei, die den Effekt verursacht. Allerdings hat Minocyclin, wie die anderen Tetracycline, immer auch die antibiotische Wirkung, und auch auf solche Bakterien, die im Zusammenhang mit einer MS-Ursache schon diskutiert wurden, Chlamydien und

Spirochäten. Eine infektiöse Ursache der MS konnte in der Vergangenheit nicht überzeugend nachgewiesen werden, wobei sich heutige mikrobielle Untersuchungstechniken sehr weiterentwickelt haben. Vielleicht sollte man dieser „kalten“ Spur doch noch einmal nachgehen. Durch die Minocyclin- und Doxycyclinstudien allein ist jedenfalls noch keine Infektionshypothese bewiesen.

#### **Hochdosiertes Biotin**

Nun zu einem potentiellen MS-Medikament, dessen vermuteter Wirkmechanismus nicht durch Beeinflussung des Immunsystems zustande kommt. Biotin ist ein Vitamin des B-Komplexes, auch Vitamin H genannt, das eine Rolle im zellulären Energiestoffwechsel, der Fettsäuresynthese und dem Abbau von Aminosäuren spielt. Die Hypothese über den Wirkmechanismus bei MS besagt, dass Biotin die Remyelinisierung verstärkt und die Energieproduktion im Gehirn erhöhe. Biotin ist in Dosen bis zu 10 mg täglich als Nahrungsergänzungsmittel frei verkäuflich. Für MS untersucht wird dagegen eine hochdosierte Form, in der es als Arzneimittel gilt, und entsprechend auch hochpreisig verkauft werden könnte, sollte es zur Marktreife kommen.

In einer Pilotstudie mit 23 MS-Patienten, die entweder einen primär oder einen sekundär progredienten MS-Verlauf hatten und zwischen 2 und 36 Monaten (im Mittel 9,2 Monate) in einer Dosierung zwischen 100 mg und 300 mg täglich behandelt wurden, erlebten über 90% der Studienpatienten eine Verbesserung in irgendeiner Form. Im Anschluss führte der Hersteller eine randomisierte kontrollierte Studie durch, die 300 mg Biotin täglich gegen Placebo testete und eine Laufzeit von einem knappen Jahr hatte. Hier verbesserten 12% der Studienpatienten ihren EDSS-Wert unter Biotin, aber kein Patient unter Placebo. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Das sind ziemlich beeindruckende Ergebnisse, denn bislang ist eigentlich gar keine andere MS-Studie bekannt, in der Verbesserungen im Behinderungsgrad bei progredienten MS-Formen nachgewiesen wurden. Auch bei Ocrelizumab wird das Verlangsamen der Behinderungsprogression schon als Erfolg gewertet, von Verbesserung ist keine Rede. Dennoch sind das noch zu kleine Patientenzahlen und zu kurze Behandlungszeiträume, um jetzt schon von einem Nutzen von Biotin für progrediente Verläufe auszugehen. Gegenwärtig laufen zwei weitere klinische Studien mit Biotin, eine bei spinaler progredienter MS, also einer progredienten MS mit Befall vor allem des Rückenmarks, eine bei chronischem Sehverlust nach Optikusneuritis. Voraussichtliches Studienende ist 2016. Sollten die guten Anfangsergebnisse hier wiederholt werden können, lässt sich schon eine bessere Abschätzung des zukünftigen Nutzens für MS-Betroffene abgeben.

#### **Anti-LINGO-1**

Anti-LINGO-1 ist ein synthetisch hergestelltes Protein, das an LINGO-1 bindet. LINGO-1 wiederum wird von Oligodendrozyten produziert, genau denjenigen Zellen im Zentralnervensystem, also im Gehirn und Rückenmark, von denen das Nervenzellen umhüllende, schützende Myelin gebildet wird. Kommt es im Körper zu einer für MS typischen Verletzung der Myelinschicht (Demyelinisierung), dann verhindert LINGO-1 eine vollständige Reparatur, die Remyelinisierung. Anti-LINGO-1 blockiert LINGO-1, folglich sollte dann durch Anti-LINGO-1 die Remyelinisierung und damit die Wiederherstellung der Nervenfunktion verbessert werden. Das hatte im Tierversuch schon geklappt, und der Hersteller führte eine erste klinische Studie bei Patienten mit Optikusneuritis durch. Es wurden Patienten entweder mit Anti-LINGO-1 oder Placebo zusätzlich zur Kortisonstoßtherapie jeweils für sechs Monate nach einer akuten Optikusneuritis behandelt. Tatsächlich waren die Augensymptome nach der Behandlung in der Anti-LINGO-1-Patientengruppe bei der Hälfte, in der Placebogruppe nur bei einem Viertel der Studienpatienten, fast, ganz verschwunden.

Der Hersteller führt aktuell weitere Studien zur schubförmigen MS durch, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen. Bisher sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Anwendung am Menschen aufgetreten. Auch hier liegt ein komplett neuer Wirkmechanismus vor, der in das wenig verstandene komplizierte Gefüge von Demyelinisierung und Remyelinisierung eingreift. Es scheint widersinnig, dass die Oligodendrozyten, die Myelin aufbauen, gleichzeitig eine Substanz produzieren, die die vollständige Heilung bei Verletzung verhindert. Nicht, dass gar keine Remyelinisierung stattfinden würde, aber diese ist oft unvollständig. Wäre das anders, hätten MS-Betroffene nur Probleme während eines Schubes. Insofern ist Anti-LINGO-1 eine Substanz, die MS-Betroffenen viel Gutes tun könnte.

An dieser Stelle noch einige Überlegungen dazu, welchen Sinn es im gesunden Körper haben könnte, wenn Zellen, die reparieren sollen, gleichzeitig die Reparatur auch wieder eindämmen. Denken wir an eine Verletzung der Haut, dann tritt bei größeren Schäden eine Narbenbildung auf. Diese geht mit der Vermehrung von Bindegewebszellen einher, die Kollagen produzieren und den Defekt schließen. Irgendetwas muss auch diesen Zellen sagen, wann sie mit der Reparatur wieder aufhören müssen. Es ist reine Spekulation an dieser Stelle, ob LINGO-1 eine solche Funktion im Reparaturprozess von Myelinschäden hat, aber man sollte das nicht jetzt schon ausschließen und deshalb die neue vielversprechende Substanz Anti-LINGO-1 erst einmal mit Bedacht und mit zeitlicher Begrenzung

der Therapiedauer einsetzen. Es ist möglich, dass eine Dauertherapie Folgen mit sich bringen würde, die man zur Zeit überhaupt noch nicht absehen kann, denn irgendeine sinnvolle Funktion wird LINGO-1 schon haben.

### ***Wo wird die Reise hingehen?***

Es wird immer offensichtlicher, dass eine stärkere Immuntherapie für die Mehrheit von MS-Betroffenen keine bessere Wirkung auf die Behinderungsprogression hat, auch wenn es gegenüber Betroffenen nicht offen zugegeben wird. Heute kann man nur bei einer Minderheit der Betroffenen Schübe verhindern. Und man kann wiederum nur den Teil der Behinderung vermeiden, der durch diese Schübe verursacht worden wäre. Das ist alles, was man derzeit kann. Die neurodegenerativen Veränderungen, die die progredienten Verläufe dominieren, sind nicht durch die bislang verfügbaren MS-Medikamente beeinflussbar, und deshalb ist es eigentlich keine Überraschung, dass man sie zur Zeit kaum verhindern kann, egal wie früh man mit der Behandlung einsetzt. Einige neue Ansätze werden mittlerweile verfolgt, die das Problem der Neurodegeneration angehen. Die Gefahr ist momentan groß, dass dabei die alten Fehler fortgesetzt werden. Der größte Fehler der Immuntherapie ist die unreflektierte Anwendung von MS-Medikamenten als Dauertherapie nach dem Gießkannenprinzip. Jetzt könnte es noch schlimmer kommen: Immuntherapie als „Standard“ kombiniert mit neuen Therapien ebenfalls als breit gestreute Dauertherapie. Jetzt müssen Betroffene die eigenen Bedürfnisse gegenüber der Gemeinschaft der wissenschaftlich tätigen Neurologen formulieren und durchsetzen, auf dass Therapien allein für den Patientennutzen entwickelt werden, unabhängig von kommerziellen Interessen und individuell angepasst: so viel wie nötig und so wenig wie möglich!

*Jutta Scheiderbauer*

